

## GIDA İŞLEME VE DEPOLAMA SIRASINDA OLUŞAN KARSİNOJENLER

Dr. Halil VURAL\*

Kanser oluşumunda etkin olan faktörlerden biri gıdalardır. Gıda-kanser ilişkisi, gıdalarda kendiliğinden oluşan bileşiklerin yanında, işleme ve depolama sırasında oluşan bileşiklerle de ilişkilidir. Bu yazıda üretim ve depolama sırasında gıdalarda oluşabilen karsinojen maddelerle ilgili yeni literatür bilgileri derlenmiştir.

### GİRİŞ

Bugüne kadarki bilgiler; çevresel kirlenmeler, güneş ışığı, iyonize radyasyon, gıdalar ve gıda katkıları, endüstriyel ürünler, alkol ve sigara kullanımı, çalışılan yerlerde kimyasallara maruz kalma, ilaçlar ve ilaç uygulamaları gibi bir çok faktörün kanser oluşumunda etkin olarak rol aldığını göstermektedir (1,2).

Kanser oluşumunda etkin rol oynayan faktörlerden biri olan gıdaların etkilerini; hammadde, işleme ve depolama sırasında çeşitli işlemlerden geçirilmeleri ve bu esnada fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik bazı değişimlerin olması sonucu, gıdaya istenmeyen maddelerin bulaşması şeklinde göstermektedir. Ayrıca gıda ve gıda ürünlerine uygulanan pişirme yöntemleri, kullanılan katkı maddeleri, bazı toplumsal ve kişisel alışkanlıklar ve diğer kişisel farklılıklar yanında günlük alınan enerji ile gıda bileşenlerinin miktarları ve bunların birbirlerine oranları da kanser oluşumunda etkin olan faktörlerdendir (3).

---

\* H.Ü. Müh. Fak. Gıda Müh. Böl.

Bunların yanısıra tüketilen gıda maddelerinin cinsi v emiktarı da kişinin bağışıklık sistemini ve hormonal dengesini değiştirerek kanser oluşumuna yardımcı olabilmektedir (3). Örneğin, yüksek oranda yağ içeren diyetler (özellikle doymamış yağlar) rektal ve göğüs kanseri riskini artırmakta, ayrıca prostat, yumurtalık ve pankreas kanserlerinde de artma görülebildiği belirtilmektedir (3,4,5).

Yapılan çalışmalar; gıda-kanser ilişkisinin, gıdalard akendiliğinden oluşan bileşiklerin yanında işleme ve depolama sırasında oluşan bileşiklerle de ilgili olduğunu göstermektedir (2).

### Gıdalarda Oluşabilen Karsinojen Maddeler

**N-Nitroso Bileşikleri:** N-nitroso bileşikleri; amid, üre, karbamat ve guanidinlerin nitrozasyonları sonucu oluşan, teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkili bileşiklerdir (6,7). N-nitroso bileşikleri iki grupta incelenirler. Nitrosaminler ve nitrosamidler. Gıdalarda mevcut N-nitroso bileşikleri genelde nitrosamin formundadır, çünkü nitrosamidler kararsız bileşiklerdir. N-nitrosaminler gıdalarda çoğu koşullarda kararlılıklarını korurlar ve gıdalara uygulanan işlemler sırasında bozulmazlar (2,7,8).

Nitrosamidler, direkt etkili karsinojenlerdir. Aktivasyonları enzimatik değildir, spontan hidrolizle oluşurlar. Nitrosaminler; bioaktivasyonu sitokrom P-450 ile katalize edilen 2-hidroksilasyonunun başlatıcılığı ile oluşur. İki N-nitroso bileşiği arasındaki fark; nitrosamidler başlangıç organlarında (örneğin mide) tümör oluştururken, nitrosaminler mafsaldan uzak iç kısımlarda tümör oluştururlar. Karsinojenik 300'den fazla N-nitroso bileşiği saptanmıştır ve bunların % 90'dan fazlası pozitif kanser etmenidir (2).

İnsanlar N-nitrosamin bileşiklerine üç yolla maruz kalırlar (2,8):

- \* Gıdalarda oluşmuş olanlar
- \* Midede asidik koşullarda oluşum
- \* Sigara

Gıdalarda N-nitrosaminlerin oluşumu; primer, tersiyer ve özellikle sekonder aminlerle nitritin reaksiyonu sonucu gerçekleşir. Nitrit et ürünlerinin kürlenmesinde kullanılan temel bileşendir (9). Midede oluşan N-

nitrosamin bileşikleri; nitrozasyon ajanlarıyla midede mevcut aminlerin, midenin asidik ortamının kataliz etkisi sonucu oluşurlar (2,8). Sigara dumanı da, spesifik nitrosaminleri içermektedir (10). Tütün ürünlerinden gelen nitrosamin miktarları 17 µg/gün iken, gıdalardan en yüksek düzeyde maruz kalınan miktar 0.17 µg/gün'dür. Gıdalardan maruz kalınan miktar, otomobil eksozlarından (0.5 µg/gün) ve kozmetiklerden maruz kalınından (0.41 µg/gün) daha düşüktür (1).

Gıdalarda N-nitroso bileşiklerini oluşturan primer aminler (peynirde metilamin, salamura ve sebzelerde tiramin, et ve peynirlerde triptamin, histamin, etanolamin), sekonder aminler (balıklarda dimetilamin ve birçok gıdada pirrolidin), amino asitler, aromatik aminler (peynirlerde N-metil anilin), guanidinler (etlerde keratin) ve üre (meyve ve sebzelerde sitrullin)'dir (12). Aminlerin sindirimleriyle oluşacak riskler, günlük alınan miktara (Acceptable Daily Intake - ADI), nitritin sindirim sistemindeki düzeyine, nitrozasyon oranına ve N-nitroso bileşiklerinin oluşturabileceği karsinogeniteye bağlıdır (12).

N-nitroso bileşikleri analitik açıdan uçucu ve uçucu olmayanlar olarak iki şekilde gruplandırılırlar. Uçucu olanlar üzerinde daha fazla çalışılmıştır. Kürlenmiş etlerde, tuzlanmış-dumanlanmış balıklarda, birada ve peynirlerde nitrosamin saptanabilmektedir. Kürlenmiş dumanlanmış etlerde, özellikle kızartılmış baconda N-nitrosopirrolidin, N-nitrosodimetilamin, N-nitrosotioazolidin (8, 13, 14, 15), tuzlanmış, dumanlanmış balıklarda N-nitrosopirrolidin, N-nitrosodimetilamin, N-nitrosoprolin, N-nitrosotioazolidin (16), peynirlerde (17), yağsız süt tozunda (18), birada (8, 19) N-nitrosodimetilamin, malt ve birada N-nitrosoprolin ile N-nitrososarkosin (20) nitrosaminleri saptanmıştır.

**Polisiklik aromatik hidrokarbonlar:** Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, gıda örneklerinde ve çevrede bulunabilirler. Duman, katran, kurum, sigara dumanı, kömür ve petrol ürünlerinin yanmasıyla oluşurlar (21-23). Buna ilaveten, bazı organizmalar ve bitkilerin metabolizmasında doğal ürün olarak da görülebilir (23). Gıdalarda 20'den fazla polisiklik aromatik hidrokarbon tanımlanmış ve 10 taneden fazlasının deney hayvanlarında karsinogenik etkili olduğu bulunmuştur. En önemlileri benzo (a) piren (BaP), benzo (a)antrasen (BaA), 3-metilkolantrasen (3-Mc), di-benzo(a,h)antrasen (DBaA) ve dimetilbenzo (a) antrasen (DMBaA)'dir (21).



Polisiklik aromatik hidrokarbonlar gıdalara iki yolla bulaşır; Birincisi, kömür veya petrol ürünlerinin yanması sonucu oluşan gazların ve dumanların atmosferde birikmesi ve havadan yapraklı sebzelere bulaşması (hububat, sebzeler, meyveler, bitkisel yağlar) ve depolanmasıdır. Hububatın kurutulması sırasında tüketilen gazın ürüne bulaşması ve kirlenmiş deniz ve akarsular yoluyla balıklarda polisiklik aromatik hidrokarbon birikimi buna örnek olarak verilebilir. Diğer önemli bulaşma kaynağı, ızgara, dumanlama ve kızartma sırasında kullanılan ısı ile işleme gıdalarda oluşumudur (2, 21, 23). 400°C'ın altındaki sıcaklıklarda düşük oranda polisiklik aromatik hidrokarbon oluşumu saptanırken, 400-1000°C aralığında sıcaklık artışıyla polisiklik aromatik hidrokarbon oluşumu arasında doğrusal pozitif bir ilişki saptanmıştır (24).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar değişik yollarla etlere bulaşır. Açık ateşte ve direkt olarak et veya balıkların dumanlanması sonucu bulaşma oluşur. Larsson ve arkadaşları (25) kızartma süresince sosislerdeki polisiklik aromatik hidrokarbon bulaşmasının önemli olduğunu bulmuşlardır. Elektrikli fırınlarda yapılan ısıtma ve kızartma işlemlerinde daha az polisiklik aromatik hidrokarbon oluşmaktadır. Et direkt ateşe tutulursa yüksek düzeyde (6-212 µg benzo (a) piren/kg et), kor üzerinde tutulursa daha düşük düzeyde (1-25 µg/kg) polisiklik aromatik hidrokarbon oluşumu saptanmıştır. Yüksek konsantrasyonlarda (200 ppb) mangal kömüründe pişirilen etlerde mevcuttur (26). Pişirme sırasında etin üst yüzeyi üzerinde depolanır. Yüksek yağ içeriğine sahip etlerde polisiklik aromatik hidrokarbon miktarı daha yüksektir. Yapılan çalışmalar, yağ içeriğinin artmasıyla benzo(a) piren içeriğinin 16 µg/kg'dan 121 µg/kg'a kadar yükseldiğini göstermektedir (27). Yağların pişirme sırasında kömür üzerine damlaması ve bunu izleyen prozil ile et yüzeyinde bulaşma gerçekleşir (2,28). Bunun sonucu olarak, evlerde ilkel yollarla hazırlanan et ve et ürünleriyle polisiklik aromatik hidrokarbon alımı oldukça yüksek düzeydedir. Endüstriyel dumanlamada modern tekniklerin kullanılması ile bulaşma oranı azaltılmıştır (21). Endüstriyel koşullarda dumanlanmış etlerde 0.1-1.5 µg/kg arasında polisiklik aromatik hidrokarbon saptanırken (3,4 benzo(a)piren gibi bileşikler) evlerde ilkel koşullarda yapılan dumanlanmış etlerde 2000 µg/kg'a kadar çıkmaktadır. Almanya'da son üründe benzo(a)piren miktarının 1 µg/kg'ı geçmesi istenmektedir (23).

İngiltere'de yapılan çalışmalar, toplam diyetle alınan polisiklik aromatik hidrokarbon miktarının en büyük oranda sıvı ve katı yağlarla geldiğini, bunu hububat ve meyvelerin izlediğini göstermiştir. Modern koşullarda, ileri teknoloji kullanan et işletmelerinde dumanlanan et ürünleri ve balıklardan alınan polisiklik aromatik hidrokarbon miktarı göreceli olarak düşüktür (23).

**Mikotoksinler:** *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium* küfleri tarafından üretilen aflatoksin B<sub>1</sub> ve M<sub>1</sub>, okratoksin A, zearalenon (F-2 toksin), fusarium T-2 toksin, rubratoksin, sitrinin, patulin, sterigmatosistin ve luteosktrin gibi gıdalarda bulunabilen, yüksek akut ve kronik toksisiteye sahip 13 farklı mikotoksinin varlığı belirlenmiştir (29,30).

Mikotoksinler gıdalar yoluyla insanlara iki şekilde ulaşırlar:

1) Hububat, fındık, meyve ve et gibi küflerle bulaşı halindeki gıdaların tüketimi yoluyla gerçekleşen direk bulaşma,

2) Mikotoksin bulaşmış yemlerle beslenen hayvanlardan elde edilen yumurta, süt ve ette mevcut toksik mikotoksin kalıntıları ile dolaylı bulaşma(23).

En önemli karsinojen etkili mikotoksin aflatoksindir. Aflatoksinler; *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* ve *A. nomius* tarafından oluşturulurlar. En önemlileri aflatoksin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> ve G<sub>2</sub>'dir. Aflatoksin B<sub>1</sub> insanlarda karsinojen olarak bilinir (2,31).

*Aspergillus* türü küfler tropikal ve subtropikal iklim bölgelerinde hasat ve depolamadaki uygunsuz koşullarda hemen gelişerek aflatoksin oluşturabilirler (32, 33, 34).

Deney hayvanlarında kanser oluşturan aflatoksinlerin insanlar üzerindeki en önemli etkileri karaciğer kanseri oluşturmalarıdır. Ayrıca mutajen, teratojen ve nefrotoksik etkilidirler (35-38). Yüksek oranda aflatoksin içeren gıdalarla uzun süre beslenen insanların yaşadığı bölgelerde karaciğer kanserine daha sık rastlanmaktadır (39). Kuşlar, balıklar ve memeliler de aflatoksinin kanserojenik etkisine duyarlıdır, fakat türler arasında duyarlılık açısından farklar vardır. Örneğin, alabalıklarda iki hafta 20 ppb düzeyinde aflatoksin B<sub>1</sub>'e maruz kalma, 9 ay sonundabalıkların % 40'ından fazlasında karaciğer tümörleri oluşmasına neden olur (40). Tür-



ler arası farkların, karaciğer enzim sistemlerince detoksikasyon farklılığından geldiği düşünülmektedir (2).

Amerikan Gıda ve İlaç Örgütü'nce (FDA) bugün için gıdalarda izin verilen aflatoksin limiti 200 ppb'dir. Aflatoksin M<sub>1</sub> (M<sub>1</sub>; aflatoksin B<sub>1</sub> bu-laşmış yem ve otlarla beslenen ineklerce oluşturulan bir metabolittir) için verilen limit değer sütte 0.5 ppb'dir (2).

Okratoksinler; *A. ochraceus* grubunun bazı suşları ve bazı *Penicillium* türleri tarafından üretilmektedir. Okratoksin A renal tümörlere yol açar, ayrıca teratojenik, hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri de saptanmıştır (31, 35).

Karsinogen etkili diğer mikotoksinler; *Penicillium patulum* tarafından üretilen patulin (41), *P.islandicum* metaboliti luteoskirin (42), *A.versicolor* toksini sterigmatosistin (43)'dir.

**Heterosiklik aminler (protein proliz ürünleri):** Glutamik asit, fenilalanin, ornitin ve soya globulini içeren proteinlerin ısı işlem sonucu bozunmaları sırasında oluşan bir grup bileşiğe heterosiklik aminler denir. Kuvvetli mutajenik aktivite gösterirler (23). Protein içeren gıdaların pişirilmesi sırasında, heterosiklik aminlerin oluşumu; gıdanın yapısına, pişirme yöntemine, zamana ve sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir. Domuz, sığır, tavuk, koyun ve balık etinde şekerler, amino asitler ve kreatinin reaksiyonu sonucu oluşurlar. Etin kreatin düzeyi ile aminlerin son konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki vardır (40). Kızartılmış ve konserve gıdadaki mutajenite karşılaştırıldığında kızartılmış gıdalarda daha yüksek mutajenik aktivite saptanmıştır (23). Tavadaki kızartma işlemine karşı, derin kızartma ile daha düşük düzeyde heterosiklik aminlerin oluşumu söz konusudur. Pişirme sıcaklığı da önemlidir, son sıcaklık 150°C'in altında olursa, amino asitlerin ısı işlem bozunma ürünleri yüksek sıcaklığa göre daha az oluşur (2).

Genelde mutajenler ısı işlem uygulanan gıdalarda iki ana grup altında toplanırlar (21, 23):

1. Pyrido-imadazol/indol mutajenler (Trp-P-1 3-amino-1, 4-dimetil-5-H-pirido [4,3,b]-indol, Trp-P-2 3-amino-1 metil-5-H-pirido [4,3,b]-indol, Glu-P-1 2-amino-6-metildiprido [1,2-a: 3', 2'-d]-imidazol, Glu-P-2 2-

aminodiprido [1,2-a: 3', 2'-d]-imidazol, AαC 2-amino-9H-prido [2, 3-b]-indol, MeAαC 2-amino-3-metil-9H-prido [2,3-b]indol)

2. İmidazo-quinolin/quinox-alin mutajenler (IQ 2-amino-3-dimetil imidazo [4,5-f]-quinolin, MelQ 2-amino-3, 4-dimetilimidazo [4,5-f]-quinolin, MelQx 2-amino-3, 8-dimetilimidazo [4,5-f]-quinokzalin, 4,8-DiMelQx 2-amino-3, 4, 8-trimetilimidazo [4,5-f]-quinokzalin, 7,8-DiMelQx 2-amino-3, 7, 8-trimetilimidazo [4,5-f]-quinokzalin).

Heterosiklik aminlerin IQ tip bileşiklerinin, benzo(a)piren'den daha kuvvetli mutajenik özellik gösteren bileşikler olduğu belirlenmiştir (23). Heterosiklik aminlerin fare ve kemirgenlerde tümör oluşumuna neden olduğu, özellikle karaciğerde lokalize oldukları saptanmıştır (44). Pyridoimidazol/indol bileşikleri farenin diyetinde yer aldığı hepatokarsinogen etkilidir (45). Glu-P-1 ile beslenen kemirgenlerde böbrek ve kolon kanserleri oluşumu saptanmıştır (23). IQ, karaciğer hücrelerinde DNA sentezinin bozulmasına neden olur ve fare ile kemirgenlerde karsinogen dır (46). Kanserli hücrelerin başlangıç organı karaciğerdir, fakat tümörler kalın ve ince bağırsak, ağız boşluğu, akciğer, kan, kemikler, klitoris ve meme bezleri ve zymbal bezlerinde de rastlanır (2).

İnsanlar bir çok alanda heterosiklik aminlere maruz kalırlar. 70 kg ağırlığında bir insan, günde 200 g kızartılmış sığır eti ve 20 sigara içerse, 3.5 µg düzeyinde bu bileşiklere maruz kalır ki, bu 0.01-0.5 kg ağırlığındaki kemirgen ve farelerde tümör oluşturur (46). Sigara içmeyenlerde risk oldukça düşüktür. Trp-P-1, Trp-P-2 ve MelQx ve IQ-tip aminler gibi karsinogenik aminler dializ sıvılarında, Glu-P-1 ve Glu-P-2 üremia'lı hastaların plazmasında saptanmıştır (23).

## SUMMARY

### THE FORMATION OF CARCINOGENS DURING FOOD PROCESS AND STORAGE

Vural H.

The food is one of the important factors in cancer formation. The food-cancer relationship is related with the compounds that occur naturally in foods or during preparation and storage. Present study is a review of carcinogens that occur in foods during process and storage.

**KAYNAKLAR**

1. Doll, R., Peto, R.: The Causes of Cancer; Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Mortality in The United States Today, *J. Natl Cancer Inst*, 66: 1192, 1981.
2. Bailey, G.S., Williams, D.E.: Potential Mechanisms for Food-Related Carcinogens and Anticarcinogens, *Food Technol*, 47: 105, 1993.
3. Aksoy, M.: Beslenme ve Kanser, Çağ Matbaası, Ankara, 1984.
4. Armstrong, B.K., Doll, R.: Environmental Factors and Cancer Incidence and Mortality in Different Countries, With Special Reference to Dietary Practices, *Int J Cancer*, 15: 617, 1975.
5. Willett, W.C., MacMahon, B.: Diet and Cancer; An Overview, *New Eng J Med*, 310: 633, 1984.
6. Gray, J. I., Randall, C.J.: The Nitrite/N-Nitrosamine Problem in Meat; An Update, *J Food Prot*, 4\*: 168, 1979.
7. Hotchkiss, J.H.: Relative Exposure to Nitrite, Nitrate and N-Nitroso Compounds From Endogenous and Exogenous Sources, *Food Toxicology, A Perspective On The Relative Risks*, (Eds. Taylor S.L., Scanlan, R.A.), Marcel Dekker, Inc., New York, 57, 1989.
8. Hotchkiss, J.H., Cassens, R.G.: Nitrate, Nitrite and Nitroso Compounds in Foods, *Food Technol*, 41: 127, 1987.
9. Vural, H., Öztan, A.: Et Ürünlerinde Nitrosamin Oluşumunun Laktik Asit Bakterileri Kullanımıyla Önlenmesi, *Gıda*, 16: 237, 1991.
10. Hecht, S.S., Hoffman, D.: Tobacco-Specific Nitrosamines; An Important Group of Carcinogens in Tobacco and Tobacco Smoke, *Carcinogenesis*, 9: 875, 1988.
11. Vecchio, A.J., Hotchkiss, J.H., Bisogni, C.A.: Ingestion of N-Nitrosamine From Fried Bacon; A Consumer Survey, *J Food Sci*, 51: 754, 1986.
12. Shepard, S.E., Scletter, C., Lutz, W.K.: Assessment of The Risk of Formation of Carcinogenic N-Nitroso Compounds From Dietary Precursors in The Stomach, *Food Chem Toxicol*, 25: 91, 1987.
13. Ikins, W.G., Gray, J.I., Mandagere, A.K., et al: N-Nitrosamine Formation in Fried Bacon Processed With Liquid Smoke Preparations, *J Agric Food Chem*, 34: 980, 1986.
14. Sen, N.P., Seaman, S.W., Baddoo, P.: N-Nitrosothiazolidine and Nonvolatile N-Nitroso Compounds in Foods, *Food Technol*, 39: 84, 1985.
15. Sen, N.P., Baddoo, P., Seaman, S.W.: N-Nitrosothiazolidine and N-Nitrosothiazolidine-4-Carboxylic Acid in Smoked Meats and Fish, *J Food Sci*, 51: 821, 1986.



16. Sen, N.P., Tessier, L., Seaman, S.W., Baddoo, P.A.: Volatile and Nonvolatile Nitrosothiazolidine-4-Carboxylic Acid in Smoked Meats and Fish, *J Food Sci*, 51: 821, 1986.
16. Sen, N.P., Tessier, L., Seaman, S.W., Baddoo, P.A.: Volatile and Nonvolatile Nitrosamines in Fish and The Effect of Deliberate Nitrosation Under Gastric Conditions, *J Agric Food Chem* 33: 264, 1985.
17. Sen, N.P., Donaldson, B., Seaman, S.W., Iyengar, J.R., Miles, W.F.: Recent Studies in Canada on The Analysis and Occurrence of Volatile and Non-Volatile N-nitroso Compounds in Foods, Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds, (Eds. Walker, E.A., Castegnaro, M., Griecute, L., Lyle, R.E.), Int Agency for Res on Cancer Sci, Lyon, 373, 1978.
18. Sen, N.P., Seaman, S.W., Karpinsky, K., et al.: Determination N-Nitrosodimethylamine in Nonfat Dry Milk; Collaborative Study, *J Assoc Off Anal Chem*, 67: 232, 1984.
19. Sen, N.P., Seaman, S.W., Bickis, M., et al.: Gas-Liquid Chromatographic-Thermal Energy Analyzer Determination of N-Nitrosodimethylamine in Beer; Collaborative Study, *J Assoc Off Anal Chem*, 65: 720, 1982.
20. Sen, N.P., Tessier, L., Seaman, S.W.: Determination of N-Nitrosoprolidine and N-Nitrososarcosine in Malt and Beer, *J Agric Food Chem*, 31: 1033, 1983.
21. Larsen, J.C., Poulsen, E.: Mutagens and Carcinogens in Heat-Processed Food, *Toxicological Aspects of Food*, (Ed. Miller, K), Elsevier Appl Sci, London, 205, 1987.
22. Dipple, A., Bigger, C.A.H.: Mechanism of Action of Food Associated Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Carcinogenesis, *Mut Res*, 259; 263, 1991.
23. Fink-Gremmels, j.: Nutrition, Residues and Health, *Fleischwirtschaft*, 72: 1541, 1992.
24. Toth, L., Potthast, K.: Chemical Aspects of The Smoking of Meat and Meat Products, *Adv Food Res*, 29: 87, 1984.
25. Larsson, B.K., Sahlberg, G.P., Eriksson, A. T., Busk, L.A.: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Grilled Food, *J Agric Food Chem*, 31: 867, 1983.
26. Lijinsky, W.: The Formation and Occurrence of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons Associated With Food, *Mut Res*, 259; 251, 1991.
27. Fretheim, K.: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Grilled Meat Products; A Review, *Food Chem*, 10: 129, 1983.
28. Doremire, M.E., Harmon, G.E., Pratt, D.E.: 3,4-Benzopyrene in Charcoal Grilled Meats, *J Food Sci*, 44: 622, 1979.
29. Banwart, J.G.: *Basic Food Microbiology*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1989.

30. Hsieh, D.P.: Carcinogenic Potential of Mycotoxins in Foods, Food Toxicology; A Perspective on The Relative Risks, (Eds. Taylor S.L., Scanlan, R.A.), Marcel Dekker, Inc., New York, 11, 1989.
31. Betina, V.: Mycotoxins, Chemical, Biological and Environmental Aspects, Elsevier, New York, 1989.
32. Davis, N.D., Diener, V.L.: Mycotoxins, Food and Beverage Mycology, (Ed: Beuchat L.R), AVI Pub Comp Inc., 397, 1978.
33. Ueno, Y.: Mycotoxins, Toxicological Aspects of Food, (Ed: Miller, K), Elsevier Appl Sci, London, 139, 1987.
34. Groopman, J.D., Cain, L.G. Kensler, T.W.: Aflatoxin Exposure in Human Populations; Measurements and Relationship to Cancer, CRC Crit Rev Toxicol, 19: 113, 1988.
35. Smith, J.E., Moss, M.O.: Mycotoxins; Formation, Analysis and Significance, Sous Ltd, 1985.
36. Kiessling, K.H.: Biochemical Mechanism of Action of Mycotoxins. Appl Chem, 58: 327, 1986.
37. Schiefer, H.B.: Pathology of Mycotoxicoses; Possibilities and Limits of a Diagnosis, Appl Chem, 58: 351, 1986.
38. Yeh, F.-S., Yu, M.C., Mo, C.-C., et al.: Hepatitis B Virus, aflatoxins and Hepatocellular carcinoma in Southern Guangxi China, Cancer Res, 49: 2508, 1989.
39. Wilson, B.J.: Hazard of Mycotoxins To Public Health, J Food Prot, 41: 375, 1978.
40. Bailey, G.S., Scanlan, R.A., Selivonchick, D.P., Williams, D.E.: Food Toxicology, Encyclopedia of Human Biology, (Ed: Dulbecca, R), Vol 3, Academic Press, New York, 671, 1991.
41. Stark, A., Demain, A.L.: Genetic Activity and Hazards of Mycotoxins, ASM News, 46: 80, 1980.
42. Stark, S.: Mutagenicity and Carcinogenicity of Mycotoxins: DNA Binding As A Possible Mode of Action, Ann Rev Microbiol, 34: 235, 1980.
43. Vesonder, R.F., Horn, B.W.: Sterigmatocystin in Dairy Cattle Feed Contaminated With *Aspergillus versicolor*, Appl Environ Microbiol, 49: 234, 1985.
44. Sugimura, T.: Carcinogenicity of Mutagenic Heterocyclic Amines Formed During The Cooking Process, Mut Res, 150: 33, 1985.
45. Sugimura, T., Sato, S.: Mutagens and Carcinogens in Food, Cancer Res, 43: 2415, 1983.
46. Ohgaki, H., Takayama, S., Sugimura, T.: Carcinogenicities of Heterocyclic Amines in Cooked Food, Mut Res, 259: 399, 1991.